Lane Medical Library

Aus dem Pathologischen Institut des Auguste-Viktoria Krankenhauses Berlin-Schöneberg (Prosektor Dr. Hart).

Ueber Hypophysentumoren und ihre Beziehungen zur Akromegalie und Dystrophia adiposo-genitalis.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

Von

Hans Rosenthal
aus Berlin.

Tag der Promotion: 26. April 1913.

Emil Ebering, Berlin NW., Mittelstr. 39.

1913

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Orth.**

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153524_0020

Das Interesse an der Erforschung der Hypophyse hat seit einer Reihe von Jahren stetig zugenommen, besonders seitdem man erkannt hat, daß dieses früher in seiner Wichtigkeit unterschätzte Organ den Drüsen mit innerer Sekretion zuzurechnen ist. Die Lehre von der inneren Sekretion überhaupt ist ja noch relativ jungen Datums, wenn auch der Ausdruck „Innere Sekretion" schon von Claude Bernard im Jahre 1855 geprägt worden ist, als er die Gallenbereitung als äußere Sekretion der Leber und die Zuckerbildung aus Glykogen und die Abgabe des neugebildeten Zuckers an das Blut als innere Sekretion der Leber bezeichnete. Als Vater der modernen Lehre von der inneren Sekretion gilt Brown-Séquard, der durch Injektionen von Hodenextrakt an sich selbst eine erhebliche Steigerung seiner körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeiten beobachten konnte. Er erkannte und bewies dadurch, daß vom Hoden Stoffe in die Blutbahn gelangen, welche auf die Tätigkeit entfernter Organe, hier Gehirn und Muskulatur, in fördernder Weise einwirken. Die Auffassung, daß eine Beeinflussung von Organfunktion durch das chemische Produkt anderer Organe auf dem Blutwege erfolgt, hat sich seitdem immer größere Geltung verschafft; diese Vorgänge faßt man heute unter dem Begriff der inneren Sekretion zusammen. Die chemische Natur dieser Reizstoffe, die man nach dem Vor-

schlage Starlings „Hormone“ nennt, ist noch vielfach ungeklärt. Genauer und gleichzeitig am längsten bekannt ist das Adrenalin, das innersekretorische Produkt der Nebennieren und allenfalls das Thyreoglobulin, das Hormon der Schilddrüse.

Von den anderen hier in Betracht kommenden Stoffen, den Sekreten der Epithelkörperchen, der Thymus, des Pankreas, der Keimdrüsen usw. sind unsere Kenntnisse noch ziemlich oberflächlicher Natur. Ueber alle diese Organe sind in den letzten Jahren eine Reihe von Beobachtungen angesammelt worden, die unsere Kenntnis von dem Wesen der inneren Sekretion, den Wechselwirkungen der in dieses System gehörenden Organe zwar bedeutend erweitert und vertieft, aber noch lange nicht abgeschlossen haben.

Insbesondere trifft dies auch auf die Hypophyse zu, über die seit einer Reihe von Jahren bereits eine Fülle von Material vorliegt, und über deren Funktion vielfache Hypothesen aufgestellt worden sind.

Schon Galen und Vesal haben sich mit dem Studium der Hypophyse eifrig beschäftigt. Sie schrieben ihr die Absonderung des Gehirnschleimes (pituitam) zu und nannten sie daher Glandula pituitaria. Eine naive Auffassung von der Funktion der Hypophyse hegte Piccolhomini (1636), der annahm, daß sie durch den Verschluß des Infundibulums das Entweichen der Lebensgeister verhindern könne. Auch als Bildungsstätte von Blut und Lymphe wurde sie angesehen, mit der Entstehung der Epilepsie, des Hydrocephalus und der Geisteskrankheiten in Zusammenhang gebracht, bis sie schließlich in neuester Zeit in die Reihe der Drüsen mit innerer Sekretion eingerückt ist.

Das Studium der Funktion der Hypophyse wird durch ihren anatomischen Bau wesentlich kompliziert.

Sie besteht bekanntlich aus zwei in ihrer Struktur und Genese völlig verschiedenen Teilen. Der Vorderlappen, der aus einer Ausstülpung der Mundbucht hervorgegangen ist, enthält in einem gefäßreichen Stroma die spezifischen Drüsenzellen, die zu Reihen, Zügen, Drüsenschläuchen und Drüsenbläschen angeordnet sind; letztere Follikel enthalten oft kolloiden Inhalt. Nach ihrem Verhalten den Farbstoffen gegenüber unterscheidet man 2 Arten von Drüsenzellen:

1. die chromaffinen Zellen, die den Farbstoff leicht annehmen und wieder in eosinophile und basophile eingeteilt werden,
2. die chromophoben oder Hauptzellen, die den Farbstoff schwer annehmen und Aehnlichkeit mit lymphoidem Gewebe haben.

Die Eosinophilen, deren Größe schwankend ist, liegen vornehmlich in dem hintersten Teil des Vorderlappens angehäuft, die meist bedeutend größeren basophilen Zellen dagegen mehr im vorderen Teil des Vorderlappens. Für die Hauptzellen wiederum ist ihre Lage im Zentrum der Drüsenbläschen charakteristisch, wobei sie von den beiden anderen Zellarten umsäumt werden. Die Hauptzellen finden sich beim weiblichen Geschlecht zahlreicher als beim männlichen.

Der Hinterlappen besteht aus Neuroglia, doch ohne die dem Gehirn und Rückenmark charakteristischen Weigertschen Fasern. Er enthält auch Teile des echten kollagenen Bindegewebes, sowie Nerven und einzelne Ganglienzellen. Die Grenze zwischen Vorder- und Hinterlappen ist von Peremeschko als „Marksubstanz“ bezeichnet worden, deren

Bläschen von einem einschichtigen kubischen Epithel umgeben sind. Das Lumen ist meist mit Kolloid gefüllt. Entwicklungsgeschichtlich leitet sich der Hinterlappen von einer Ausstülpung der vorderen Hirnblase ab, während die Pars intermedia denselben Ursprung hat wie der Vorderlappen.

Was nun die Funktion der Hypophyse anbetrifft, so muß man als den Ausgangspunkt ihrer exakten Erforschung die Erkennung der Akromegalie ansprechen, deren eigentliche Ursache zuerst von Pierre Marie im Jahre 1886 mit einer krankhaften Veränderung der Hypophyse in Zusammenhang gebracht wurde. Er bewies damit die große Bedeutung der Hypophyse für den Gesamtorganismus. Seit dieser Beobachtung hat man auf das Zusammentreffen von Hypophysenveränderung und Akromegalie geachtet und in der Tat dies fast regelmäßig konstatieren können. So führt Furnivall (zit. nach Fischer) 1898 an, daß von 49 Fällen 47 mal die Hypophyse verändert war, und Sternberg schreibt 1903, daß bei Akromegalie in allen Fällen der vordere Teil der Hypophyse erkrankt sei.

Es tauchte jetzt von selbst die Frage auf, welcher Art diese pathologische Veränderung der Hypophyse ist, und ob tatsächlich die Erkrankung der Hypophyse das primäre Moment für das Zustandekommen der Akromegalie darstellt.

Es ist das große Verdienst Bernhard Fischers, in seiner im Jahre 1910 erschienenen Monographie[1]: „Hypophysis, Akromegalie und Fettsucht“ auf Grund kritischer Sichtung der gesamten Literatur und Erweiterung durch eigene Beobachtungen in die bis dahin herrschende Uneinig-

1. Erschienen bei Bergmann (Wiesbaden 1910).

keit und Widersprüche Klarheit gebracht zu haben. Auf diese Arbeit werden wir in folgendem immer wieder hinweisen müssen.

Was die Veränderung der Hypophyse bei Akromegalie anbetrifft, so sind diese, wie schon Pierre Marie 1891 mit Marinescu gezeigt hat, hypertrophisch-hyperplastischer Art. Benda[2] hat dann als erster beweisen können, daß die Akromegalie nicht von einem Tumor beliebiger Art, sondern lediglich von dem eosinophilen Adenom des Vorderlappens der Hypophyse ausgelöst wird. Durch spezifische Granulafärbung hat Benda nämlich den Beweis erbringen können, daß die Tumorzellen der Adenome mit den eosinophilen Epithelzellen des drüsigen Abschnittes der Hypophyse identisch sind. Da mit Sicherheit in der Literatur noch kein Hypophysentumor anderer Art mit Akromegalie beobachtet ist, so müssen wir mit B. Fischer annehmen, daß die früher beschriebenen anders gebauten Geschwülste, wie z. B. Sarkome, Endotheliome, histologische oder histogenetische Fehldiagnosen darstellen. Es erscheint diese Annahme besonders einleuchtend, wenn man berücksichtigt, daß nach Bendas Untersuchungen die Zellen bei schnellem Wachstum sehr klein werden, ihren epithelialen Charakter verlieren und die aus ihnen bestehenden Geschwülste als Rundzellensarkome imponieren und daß erst die spezifische Granulafärbung jeden Irrtum und Zweifel beheben kann. Zum mindesten konnte er bei solchen Tumoren, die nicht die typische Adenomform zeigten, sondern mehr karzinomatös oder sarkomähnlich

---

2. Benda, Klinisch-anat. Beiträge zur Lehre v. d. Akromegalie. (D. m. W. 1901 Nr. 32.)

aussahen, noch Stellen von normalen eosinophilen Hypophysenzellen nachweisen. Es sind nun aber angebliche Fälle von Akromegalie ohne Hypophysentumor beschrieben worden, was gegen die Ansicht von der pathogenetischen Bedeutung der Hypophyse für die Akromegalie sprechen würde. Dagegen läßt sich jedoch verschiedenes einwenden:

Zunächst sind als Akromegalie Fälle angesehen worden, die in Wirklichkeit zu anderen Wachstumsstörungen, besonders zum Riesenwuchs zu rechnen sind. In seiner oben angeführten Monographie ist es Fischer gelungen, auf Grund einer genauen Analyse dieser Fälle diese diagnostischen Irrtümer aufzuklären.

Als zweiten Einwand muß man anführen, daß für Fälle von echter Akromegalie bei normaler Hypophyse Erdheim[3] eine andere wichtige Erklärung finden konnte. Er fand nämlich bei der Untersuchung eines derartigen Falles in der Keilbeinhöhle einen Tumor, der den mikroskopischen Bau eines Hypophysenadenoms zeigte. Im Verlaufe weiterer Untersuchungen gelang es dann Erdheim nachzuweisen, daß schon normalerweise sich fast ständig in ganzer Ausdehnung des Canalis craniopharyngeus, der die Verbindung von Mundbucht und Hypophyse herstellt und in der ersten Zeit der Entwicklung offen ist, versprengte Keime typischen Hypophysengewebes vorfinden. Außerdem fanden Erdheim und Haberfeld[4] konstant am Rachendach ein drüsiges Gebilde von derselben Struktur wie der Vorderlappen der eigentlichen Hypophyse. Da nun ein Adenom sowohl der Rachen-

3. Erdheim, zit. nach Fischer.
4. Haberfeld, zit. nach Fischer.

dachhypophyse als auch der versprengten Hypophysenkeime im Keilbeinkörper auch für sich dieselben Symptome hervorrufen werden, wie das des Vorderlappens der eigentlichen Hypophyse, so könnte man von Akromegalie ohne Hypophysentumor erst dann sprechen, wenn auch an jenen Stellen keine pathologische Veränderung zu finden ist. Dies ist jedoch bisher noch nicht gelungen.

Aber selbst wenn an allen diesen Stellen kein Tumor gefunden wird, gibt uns die Beobachtung Salles[5] eine weitere Erklärung im Sinne Fischers an die Hand, wobei wir, wie wir sehen werden, Bendas Theorie erweitern müssen.

Salle fand nämlich bei der Sektion eines zweieinhalb Monate alten Kindes, das schon am Tage nach der Geburt die typischen Erscheinungen der Akromegalie darbot, zwar keinen Tumor, aber eine auffallende Volumenzunahme der Hypophyse, die annähernd die Größe der Hypophyse eines Erwachsenen hatte. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich dann eine erhebliche Vermehrung der eosinophilen Zellen im ganzen vorderen Abschnitt der Hypophyse. Es handelte sich also um Hypertrophie des drüsigen Teiles der Hypophyse, hervorgerufen durch eine Vermehrung der eosinophilen Zellen.

Diesem Falle ist noch die Beobachtung von Lewis[6] anzureihen, der in einem Falle von echter Akromegalie makroskopisch keine Vergrößerung der Hypophyse fand, mikroskopisch jedoch eine deutliche Vermehrung der eosinophilen

---

5. Salle, zit. nach Fischer. Frankf. Zeitschr. Bd. 11 1912.
6. Lewis, zit. nach Fischer.

Zellen nachweisen konnte. Es ist demnach die Ansicht Bendas, daß die Akromegalie durch das eosinophile Adenom der Hypophyse hervorgerufen werde, dahin zu ändern, daß schon eine bloße Vermehrung der eosinophilen Zellen mit oder ohne äußerlich sichtbare Vergrößerung der Hypophyse genügt, um dieses Krankheitsbild zu erzeugen.

Sieht man daher mit Benda die eosinophilen Zellen als die eigentlichen Funktionsträger des drüsigen Teiles an, so muß logischerweise eine Vermehrung dieser Zellen eine vermehrte Funktion zur Folge haben. Es ist demnach die Akromegalie auf eine Ueberfunktion der Drüse, auf einen Hyperpituitarismus zurückzuführen.

Diese von Massalongo angebahnte, von Benda, Tamburini und Fischer genauer begründete Theorie des Hyperpituitarismus, die jetzt wohl allgemeine Anerkennung gefunden hat, ist jedoch nicht die einzige, die über das Abhängigkeitsverhältnis von Akromegalie und Hypophysis aufgestellt wurde.

Die erste Theorie stammt von Pierre Marie, dem Entdecker der Akromegalie, selbst; und zwar sah er als Ursache der Akromegalie eine Zerstörung oder wenigstens Druckschädigung der Drüse an. Das würde eine Herabsetzung der Funktion, also einen Hypopituitarismus bedeuten. Dieser Theorie widerspricht jedoch die Tatsache, daß bei Zerstörung der Hypophyse, sei es nun durch gummöse oder tuberkulöse Prozesse, gleichgültig, ob sie innerhalb oder außerhalb der Hypophyse entstanden sind, sich niemals Akromegalie gezeigt hat. Im Gegenteil fanden Bregmann und Steinhaus (zit. nach Fischer) bei Zwergen und Kretins Schwund der Drüse, Benda fand bei einem Fall

von Zwergwuchs Zerstörung der Hypophyse durch ein Teratom.

Auch der in den letzten Jahren zur Stütze der Theorie vom Hypopituitarismus angeführte Fall Bleibtreus[7], der Akromegalie bei totaler Zerstörung der Hypophyse durch eine alte Blutung beobachtete, muß auf Grund der streng logischen Kritik Fischers ausscheiden. Denn einmal handelte es sich um keine sichere Akromegalie, und selbst wenn man das Bestehen einer solchen Erkrankung zugeben will, so liegt es doch nahe, diese Beobachtung — Bleibtreu führt selbst an, daß die Akromegalie nicht in allen Teilen bestand — mit Fischer dahin zu deuten, daß durch die Zerstörung der Drüse — und das bedeutet Verminderung oder Aufhebung ihrer Funktion — ein Weiterschreiten der Akromegalie verhindert worden ist. So unterstützt dieser Fall, der auf den ersten Blick dagegen zu sprechen scheint, indirekt die Theorie Fischers vom Hyperpituitarismus. Gegen die hypopituitaristische Theorie spricht auch die Tatsache, daß bei Basedowscher Krankheit, bei der nach Benda regelmäßig eine Atrophie der Hypophyse, besonders eine Verringerung der chromophilen Zellen sich findet, niemals irgendwelche Andeutungen von Akromegalie beobachtet worden sind. Auch die Tierexperimente, die wir später noch ausführlich zu besprechen haben werden, sprechen durchaus gegen die Theorie Pierre Maries.

Eine zweite Theorie, die zur Erklärung der Akromegalie erst in neuester Zeit herangezogen ist, stammt von Kon[8].

---

7. Bleibtreu, zit. nach Fischer.
8. Kon, Zieglers Beiträge Bd. 44.

Er vertritt die Ansicht, daß das Auftreten der Akromegalie durch Druckwirkung des Hypophysentumors auf ein bisher noch nicht erforschtes Zentrum an der Gehirnbasis zurückzuführen ist. Gegen diese Auffassung macht Fischer mit Recht geltend, daß es unverständlich sei, warum einzig und allein das Adenom und nicht auch die anderen Geschwülste der Hypophyse diese Druckwirkung herbeiführen sollen.

Eine dritte ziemlich sonderbare Hypothese ist jüngst von Spitzer[9], „wenn auch mit aller Reserve", aufgestellt worden. Er nimmt an, daß in die Hypophyse auf irgendeine Weise versprengte Keime der Chorda, die nach seiner Ansicht auf chemotaktischem Wege befördernd auf das Knochenwachstum wirke, durch Wucherung die Entstehung der Akromegalie veranlasse. Es genügt der Hinweis, daß einerseits bei Akromegalie bisher keine Chordareste gefunden worden sind, andererseits selbst bei echten Chordomen niemals Akromegalie beobachtet ist, um die Haltlosigkeit dieser Theorie darzutun.

Während die bisher angeführten Theorien die Ursache für die Entstehung der Akromegalie in die Hypophyse selbst verlegen, haben andere Autoren sie außerhalb der Hypophyse gesucht.

Freund und Campbell[10] fassen die Akromegalie nicht als eine Krankheit, sondern als eine atavistische Wachstumsanomalie auf. Demgegenüber macht Fischer mit Recht geltend, „daß der ganze Symptomenkomplex der progredient

---

9. Spitzer, zit. nach Fischer.
10. Freund u. Campbell, zit. nach Fischer.

verlaufenden und zum Tode führenden Akromegalie mit voller Deutlichkeit den Krankheitscharakter beweist".

Die Entstehung der Akromegalie auf eine von einer persistierenden Thymus ausgehenden Störung zurückzuführen, wie es Klebs[11] getan hat, ist aus dem einfachen Grunde nicht angängig, weil der Befund einer Thymus persistens bei Akromegalie ein äußerst seltener ist. Auch die Veränderungen der Thyreoidea, so häufig sie auch bei Akromegalie beobachtet werden, sind weder regelmäßig, noch irgendwie spezifisch, so daß auch diese Aetiologie abzulehnen ist.

Etwas eingehender haben wir uns mit der sogenannten nervösen Theorie zu beschäftigen, die von Magendie, v. Recklinghausen und vor allem von Petrèn[12] vertreten wird. Diese Autoren erblicken die Entstehungsursache der Akromegalie in einer primären Störung des Zentralnervensystems. Nun könnte man zwar diese Theorie einfach damit abfertigen, daß man darauf hinweist, daß eine derartige Affektion sich bei Akromegalie durchaus nicht regelmäßig nachweisen läßt. Immerhin muß man aber anerkennen, daß vielfache Beobachtungen vorliegen, die für ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis von Veränderungen im Nervensystem und Wachstumsstörung sprechen. So lehrte einerseits eine Reihe von Beobachtungen (v. Recklinghausen, Schlesinger, Waldo[13]), daß bei einer Reihe von Rückenmarkserkrankungen, vor allem der Syringo-

11. Klebs, zit. nach Fischer.
12. Petrén, zit. nach Fischer.
13. v. Recklinghausen etc., zit. nach Fischer.

myelie, dann der Bulbärparalyse eine Vergrößerung der „Akra“ vorkommt, die mit echter Akromegalie eine verblüffende Aehnlichkeit hat, und wo nur die gleichzeitige Verunstaltung der Weichteile vor Fehldiagnosen schützt. Wie groß die Bedeutung der Nerven für das Knochenwachstum ist, geht auch daraus hervor, daß unter ihrem Einfluß es zu partiellen Vergrößerungen einzelner Organe kommen kann.

Alle diese auffälligen Befunde legen den Gedanken nahe, daß auch für die Akromegalie eine Affektion des Nervensystems verantwortlich zu machen ist, indem man eine Schädigung desselben, hervorgerufen durch eine Hypersekretion der Hypophyse — nach unserer Theorie vom Hyperpituitarismus — annehmen muß. Dazu kommt noch, daß Klebs u. a. bei Fällen von echter Akromegalie Veränderungen besonders an Hirnnerven, peripheren Nerven und Sympatikus nachweisen konnten. Fischer betont daher ausdrücklich: „Es wäre also sehr wohl möglich, daß hier wesentliche und charakteristische Veränderungen vorliegen, daß die Hypersekretion der Hypophyse nicht direkt das akromegalische Wachstum auslöst, sondern indirekt auf dem Wege über das Nervensystem. Das darf uns aber natürlich nicht davon abhalten, die mit Extremitätenhypertrophien einhergehenden Nervenkrankheiten, vor allem die Syringomyelie streng von der Akromegalie zu scheiden.“

Aus alledem ergibt sich, daß möglicherweise für die Entstehung der Akromegalie das Nervensystem als Zwischenglied eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt, daß seine Veränderung aber sicher nicht das primäre Moment darstellt. In letzter Zeit gibt ja auch Petrèn selbst zu, daß die von

ihm aufgestellte nervöse Theorie kein Gegensatz zur hypophysären sein, sondern sie höchstens ergänzen soll.

Wir kommen nunmehr zu derjenigen Theorie, welche die Ursache für das Entstehen der Akromegalie in einer primären Veränderung der Keimdrüsen sucht und die lebhaftesten Erörterungen für und wider zur Folge gehabt hat.

Es bestehen in der Tat, wie wir gleich sehen werden, zwischen Keimdrüsen und Hypophyse enge und vielseitige Wechselbeziehungen, die schon unter physiologischen Verhältnissen zutage treten. Nachdem schon einige französische Autoren (Comte u. a.) eine Vergrößerung der Hypophyse bei Schwangerschaft festgestellt hatten, blieb es Erdheim und Stumme[14] vorbehalten, in eingehenden Untersuchungen an der Hand eines großen Materials die Erklärung für diese Vergrößerung der Hypophyse zu finden. Sie konnten nachweisen, daß die eigentlichen Träger der Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse die chromophoben Hauptzellen sind, die sich enorm vermehren und in eosinophil-granulierte, sog. Schwangerschaftszellen umwandeln. Gleichzeitig kann man während der Schwangerschaft Andeutung von Akromegalie beobachten: Gedunsensein des Gesichts, Vergrößerung der Hände, wulstige Lippen. Man hat auch gesehen, daß sich im Anschluß an wiederholte Graviditäten sogar typische Adenome mit Akromegalie entwickelt haben. Daraus schließt Hagenbach[15], daß das Auftreten der Akromegalie zwar an eine Ueberfunktion der Hypophyse ge-

14. Erdheim-Stumme, Zieglers Beiträge Bd. 46 1909.
15. Hagenbach, Volkmanns Sammlung Nr. 637.

bunden sei, daß die Funktion aber nicht allein von den chromophilen Zellen abhängt. Er berücksichtigt dabei nicht, daß die chromophoben Zellen bei der Vermehrung in der Schwangerschaft eine wesentliche Veränderung durch das Auftreten von Granulis eingegangen sind. Benda[16] nämlich erblickt in den körnchenarmen, chromophoben Hauptzellen den Ausgangspunkt, die Jugendform, welche während der sekretorischen Tätigkeit in die den Höhepunkt bezeichnenden mit eosinophilen Granulis erfüllten Zellen übergeht. Er faßt die Granula als das anatomische Substrat der sekretorischen Hypophysentätigkeit auf. Man muß also wohl in den sog. Schwangerschaftszellen einen Uebergang zu den eosinophilen Zellen erblicken. Danach würde sich ergeben, daß der in der Schwangerschaft auftretende Hyperpituitarismus erst auf die Umwandlung der Hauptzellen in eine Vorstufe der eosinophilen zurückzuführen ist. Da auch post partum diese Veränderungen der Hauptzellen bestehen bleiben und eine erneute Schwangerschaft einen weiteren Wachstumsreiz auf die Hypophyse ausübt, so ist es denkbar, daß der Uebergang der Haupt- zu den eosinophilen Zellen immer mehr fortschreitet, bis schließlich eine Vermehrung echter eosinophiler Zellen vorliegt. Damit ist aber dann das Auftreten typischer Akromegalie nach wiederholten Schwangerschaften erklärt.

Eine weitere Frage ist es, wie man sich diese Veränderung der Hypophyse zu erklären hat. Mayer[17] spricht die Möglichkeit aus, daß die Hypophyse in der Zeit der Schwangerschaft, in der die Funktionen der Ovarien ruhen,

16. Benda, Berl. klin. W. 1900 Nr. 52.
17. Mayer, zit. nach Fischer.

vikariierend eintritt. Auch Fischer hält sie für eine Folge der Ausschaltung der spezifischen Tätigkeit der Ovarien während der Gravidität. Zu dieser Anschauung kommt er vornehmlich deshalb, weil auch die völlige Entfernung der Keimdrüsen, die Kastration, zu denselben Hypophysenveränderungen führe.

Auch die durch Tumoren bedingte Zerstörung der Keimdrüsen hat eine Vergrößerung der Hypophysen zufolge. Stumme[18] fand nämlich bei einem an Sarkom beider Hoden Verstorbenen die Hypophyse bedeutend vergrößert. Tandler und Groß[19] haben bei Untersuchungen männlicher Kastraten der Sekte der Skopzen, deren gesteigertes Knochenwachstum durchaus an Akromegalie erinnert, ebenfalls eine Vergrößerung der Hypophyse feststellen können. Diese beiden Autoren haben besonders hervorgehoben, daß den Hypophysenveränderungen bei der Gravidität, bei Kastration und zerstörenden Prozessen der Keimdrüsen ein partielles oder vollkommenes Ruhen der Keimdrüsenfunktion gemeinsam ist.

Dieses auffällige Zusammentreffen von Hypophysis- und Keimdrüsenveränderungen hat nun zuerst Freund veranlaßt, in dem Erlöschen der Funktion der Keimdrüse die Aetiologie für das Auftreten von Akromegalie zu erblicken.

Diese sog. hypogenitale Theorie hat dann Stumme vertreten und weiter ausgebaut. Er nimmt an, daß die primäre Störung der Keimdrüsenfunktion eine Wuche-

---

18. Stumme, zit. nach Fischer.
19. Tandler-Groß, Wiener klin. Rundschau 1908.

rung der Hypophyse und diese eine Akromegalie zur Folge habe. Seine Auffassung lautet dahin:

„Ich sehe in der Alteration der Keimdrüsen den Grund für die Hypophysenwucherung, die kraft einer innewohnenden Disposition besondere Formen annimmt, und sehe weiter, in der Sekretion der so gewucherten Hypophyse den zur Akromegalie führenden Faktor, ohne dabei anderen innersekretorischen Organen jede Anteilnahme abzusprechen."

Dieser Theorie gegenüber weist Fischer darauf hin, daß es Fälle gibt, wie Tandler und Groß gezeigt haben, in denen die klinischen Symptome der Akromegalie vollständig ausgeprägt und dabei die Funktionen der Keimdrüsen gänzlich erhalten geblieben waren. Das schließt schon die Allgemeingültigkeit der Stummeschen Anschauung aus.

Wenn auch Fälle bekannt sind, in denen die Genitalstörung den Erscheinungen des Hirntumors vorausging, so muß man doch bedenken, daß ein Hirntumor im Beginn nicht so rasche Erscheinungen zu machen braucht, während die Störung der Genitalfunktion bei weitem mehr auffällt. Für dieses so häufige Frühsymptom hat zudem Fischer eine Erklärung gegeben, auf die wir weiter unten zu sprechen kommen werden, indem er den Hypogenitalismus bei Akromegalie auf eine Schädigung des nervösen Teiles der Hypophyse zurückführt. Immerhin gibt er die Möglichkeit eines „Circulus vitiosus" zu, indem das Adenom der Hypophyse durch Druck auf den Hinterlappen zur Atrophie der Keimdrüsen führen, und diese wieder hypertrophierend auf die Hauptzellen wirken könne, so daß die Akromegalie immer stärker werden muß.

Wir stehen mit Fischer auf dem Standpunkt, daß die

typische Akromegalie durch eine Hypersekretion des Vorderlappens der Hypophysis hervorgerufen wird. Dieser Hyperpituitarismus kommt zustande entweder durch das Adenom des Vorderlappens, bestehend aus eosinophilen Zellen, oder, nicht durch Tumorbildung, sondern durch eine nur mikroskopisch nachweisbare Vermehrung der eosinophilen Zellen. Andererseits aber kann die Tatsache, daß es vereinzelt Fälle von eosinophilem Adenom der Hypophyse ohne Akromegalie gibt, nicht genügen, um Fischers Theorie ins Wanken zu bringen. Für diese Fälle liegt die Annahme auf der Hand, daß die sicher erwiesene Akromegalie hervorrufende Wirkung des eosinophilen Adenoms durch irgendwelche im Organismus kreisende antagonistisch wirkende Stoffe, deren Charakter und Ursprung uns noch unbekannt sind, paralysiert werden kann. Zum Vergleich führt Martius[20] treffend an, daß die ätiologische Bedeutung des Tuberkelbazillus dadurch erwiesen ist, daß in jedem Fall von Tuberkulose die Bazillen nachzuweisen sind, aber keineswegs überall da, wo Tuberkelbazillen sich finden, auch tuberkulöse Erscheinungen vorliegen müssen.

Eine zweite fundamentale Erkrankungsform, die man mit der Hypophyse in Zusammenhang bringt, ist die zuerst von Fröhlich[21] im Jahre 1901 beschriebene Dystrophia adiposo-genitalis. Er fand nämlich, daß bestimmte trophische Störungen, die mit Herabsetzung oder gänzlichem Sistieren der Genitalfunktion vergesellschaftet sind, und in rasch sich entwickelnder Fettleibigkeit oder an Myxoedem

20. Martius, Frankf. Zeitschr. Bd. 11 1912.
21. Fröhlich, Wiener klin. Rundschau 1902.

erinnernden Blutveränderungen bestehen, mit Tumoren der Hypophyse, die nicht Akromegalie erzeugten, in Zusammenhang zu bringen seien. Diese trophischen Störungen sollen nach Fröhlich eine Folge der durch den Tumor gestörten inneren Sekretion der Hypophyse, eines Dys- oder Hypopituitarismus sein. In der Folgezeit ist dieser Symptomenkomplex von einer Reihe anderer Autoren beobachtet und beschrieben worden. Es hat sich dabei herausgestellt, wie zuerst Erdheim nachweisen konnte, daß diese Dystrophia adiposo-genitalis, sofern überhaupt zerebrale Prozesse gleichzeitig bestehen, keineswegs ausschließlich an Neubildungen der Hypophyse selbst gebunden ist, sondern sich in gleicher Weise an Neubildungen außerhalb der Hypophyse in dieser Gegend der Schädelbasis anschließen kann, ja sogar bei Neubildungen anderer Hirnteile, die zum Teil von der Hypophysenregion erheblich entfernt sind, wie zum Beispiel Kleinhirntumoren, auftritt. Außerdem hat das jetzt vorliegende reiche Material zur Genüge ergeben, daß Akromegalie und Dystrophie sich nicht gegenseitig ausschließen, sondern nebeneinander in klinisch vollkommen ausgeprägter Weise vorkommen. Die Erfahrung, daß jeder Tumor in der Gegend der Hypophyse, ganz gleichgültig wie er zusammengesetzt ist, zur Dystrophie führen kann, schließt, wie Erdheim, Fischer und Pick[22] besonders betonen, die Theorie völlig aus, daß es sich hier etwa um irgendwelche spezifischen, von der Geschwulstzelle selbst ausgehenden chemischen Wirkungen handeln könne, wie sie bei der Akromegalie von der Vermehrung der eosinophilen Zellen ausgehen.

---

22. Pick, Deutsche med. W. 1911.

Dennoch müssen Beziehungen zur Hypophyse bestehen. Es muß daher die Frage aufgeworfen werden, welcher Art die Beziehung zwischen diesem Symptomenkomplex und der Hypophyse selbst ist.

Erdheim fand bei seinen Beobachtungen zumeist, daß das Infundibulum befallen sei, oder der Tumor in den III. Ventrikel hineinwachse, während die Hypophyse auch mikroskopisch intakt war. Er meint deshalb, daß die Ursache der Fröhlichschen Krankheitsform in einer Schädigung oder Reizung irgendeiner an der Basis cerebri gelegenen Hirnpartie zu suchen sei, und bezeichnet als trophisches Zentrum vor allem das Infundibulum. Dieses Zentrum hat nun B. Fischer in seiner mehrfach erwähnten Monographie nicht an irgendeine beliebige Stelle des Gehirns, sondern in die Hypophyse selbst verlegt. Nach seiner Theorie entsteht die Dystrophia adiposo-genitalis durch eine Schädigung oder Zerstörung des nervösen Teils der Hypophyse, nämlich des Hinterlappens und Infundibulums.

Daß zunächst einmal die Dystrophia adiposo-genitalis auf einer Alteration der Hypophyse selbst einschließlich des Infundibulums zu beziehen ist, beweist der instruktive Fall Madelungs[23], der wie ein Experiment beim Menschen anmutet: er beobachtete, daß bei einem sechsjährigen bis dahin ganz gesunden Mädchen im Anschluß an eine Schußverletzung des Schädels, wobei die Kugel durch Röntgenstrahlen in der Sella turcica nachgewiesen werden konnte, typische Dystrophia adiposo-genitalis auftrat. Auch berichten Dercum und andere (zit. nach Fischer) über Hypophysenver-

23. Madelung, zit. nach Fischer.

änderungen — in einem Falle handelte es sich um ein Adenokarzinom — bei Adipositas dolorosa. Ebenso beobachtete Burr schwere Adipositas bei einem Gliom der Hypophyse. Fischer führt gerade Burrs Fall auch als Stütze seiner Theorie an, indem er sagt, „es ist klar, daß dieses Gliom sich von dem Stützgewebe des Hinterlappens der Hypophyse — da ja nur hier die Glia vorhanden ist — entwickelt hat. So werden durch diesen (sehr seltenen) Tumor natürlich zuerst und besonders stark die spezifischen Zellen und Nerven des Hinterlappens der Hypophyse geschädigt". Zur Begründung seiner Theorie stützt sich Fischer vor allem auf die anatomischen Verhältnisse. Er beruft sich dabei auf Erdheim, der gezeigt hat, daß diejenigen Fälle von Tumor hypophyseos, die mit Adipositas einhergehen, solche sind, wo die Geschwulst aus der Sella herauswuchert und auf die Hirnbasis übergreift oder beträchtlich drückt, oder aber, wo der Tumor überhaupt gar nicht in der Sella entstanden und nicht aus der Hypophyse hervorgegangen ist, sondern sich im Infundibulum oder seiner Umgebung entwickelte. Jedenfalls betont Erdheim, daß die hier in Betracht kommende Geschwulst ganz beträchtlich aus der Sella herauswuchere und nicht nur ihre Decke vorwölbe.

Als wesentlichen Beleg für seine Anschauung führt Fischer eine eigene Beobachtung an, bei der die Sektion einen Tumor im Dach des III. Ventrikels ergab. Durch den Druck der Geschwulst war der ganze Türkensattel erweitert und vertieft, und Hinterlappen nebst Infundibulum durch den blasig vorgetriebenen Boden des III. Ventrikels komprimiert worden. Die mikroskopische Untersuchung ergab nun am Vorderlappen keinerlei Atrophie, sondern

mäßige Hyperämie und geringgradige parenchymatöse Hyperplasie. Dieser Befund scheint eine Schädigung des Vorderlappens als ätiologisches Moment für die Dystrophie auszuschließen. Dazu kommen die nachweisbaren Veränderungen des Hinterlappens, der leicht ödematös, zellarm und von zahlreichen Pigmentflecken durchsetzt war.

Fischer gibt zwar nach der neueren Arbeit Cohns[24] über das Pigment der Hypophyse zu, daß auch im jugendlichen Alter und nicht erst, wie man früher annahm, in späteren Jahren Pigmentierungen im Hinterlappen und Stiel auftreten können. Nach den eingehenden Untersuchungen Vogels[25] in seinem Institut hält er es jedoch für erwiesen, daß ein zahlreiches Auftreten von Pigment, wie er es in seinem Fall, einem 18jährigen Mädchen, beweisen konnte, bei jugendlichen Individuen als pathologisch angesehen werden muß. Diese Pigment enthaltenden Körper faßt Vogel als die Degenerationsprodukte der vom vorderen Anteil eingedrungenen Epithelzellen auf.

Zugunsten seiner Anschauung kann Fischer auch die Beobachtungen einiger anderer Autoren ins Feld führen. So konnte Kon in einem Fall von Dystrophie einen pathologischen Befund am Hinterlappen der Hypophysis erheben. Er fand dessen Gewebe stark aufgelockert, z. T. von dicken hyalinen Fasern durchzogen, außerdem eine starke Durchwucherung der Drüsenschläuche. Fischer erinnert ferner an den Fall von Eisenlohr[26] aus dem Jahre 1876, zu einer Zeit, als das Krankheitsbild der Dystrophie noch nicht bekannt

24. Cohn, zit. nach Fischer, Frankf. Zeitschr. Bd. 11 1912.
25. Vogel, Frankf. Ztschrft. Bd. 11 1912.
26. Eisenlohr, zit. nach Fischer.

war. Aus dem Sektionsprotokoll dieses Falles geht hervor, daß es sich um ein stark adipöses Individuum handelte, bei einem Tumor der Hypophyse. Dabei gibt Eisenlohr ausdrücklich an, daß der hintere Lappen der Drüse nicht zu finden war, auch bei der mikroskopischen Untersuchung nicht, daß an der Stelle der Einsenkung des Infundibulums Tumorzellmassen dagegen aufgefunden wurden. „Es unterliegt also", sagt Fischer, „wohl keinem Zweifel, daß hier der Hinterlappen durch eine Tumorinfiltration vollkommen ersetzt ist, denn sonst könnten ja derartige Tumorzellen am Infundibulum selbst nicht auftreten." Endlich beruft sich Fischer auf v. Hippels[27] Fall von Dystrophie, der ebenfalls einen histologisch schwer veränderten Hinterlappen zeigte.

Gegen Fischers Beweisführung ist nun in neuester Zeit Stumpf[28] aufgetreten in seiner Arbeit über das Verhalten des Gehirnanhanges bei chronischem Hydrocephalus und über den Ursprung der Pigmentgranulationen in der Neurohypophyse. Stumpf untersuchte, wie sich der Hirnanhang bei einem längere Zeit auf ihn und die Sella ausgeübten Drucke zu verhalten pflegt. Er kommt im Gegensatz zu Fischer zu dem Resultat, daß zunächst der Vorderlappen in Form und Lage beeinflußt wird, und erst später der in einer oftmals recht tiefen Ausbuchtung der hinteren Sattellehne gelegene und dadurch vor Druck geschützte Hinterlappen. Da aber Tumoren wiederum nach den verschiedensten Richtungen hin schädlich wirken können, so läßt sich aus ihren topo-

27. v. Hippel, zit. nach Fischer.

28. Stumpf, Virchows Archiv Bd. 204 1912.

graphischen Beziehungen nach Stumpfs Anschauung kein Schluß ziehen, welcher der gedrückten Teile als Ausgangspunkt in Betracht kommt. Allein schon ein starker Druck auf das Infundibulum soll nach Stumpf genügen, um die Dystrophie hervorzurufen. Auch konnte er ebenso wie Pick nachweisen, daß die von Fischer für pathologisch angesehenen starken Pigmentgranulationen auch normalerweise recht häufig gefunden werden. In einer eigenen Beobachtung zeigt Stumpf das Auftreten einer Dystrophia adiposa-genitalis bei einem starken Hydrocephalus, wo sich keine Erweiterung der Sella turcica und keine wesentliche Kompression der Hypophyse nachweisen ließ, so daß in diesem Falle nur eine Kompression des Stiels in Frage kam. Auch die histologische Struktur der Hypophyse war in weitgehendstem Maße erhalten. Er kommt im Verein mit den Erfahrungen des Tierexperiments, auf die wir weiter unten zu sprechen kommen werden, zu dem Schluß, daß „das wesentliche Moment für das Entstehen des Symptomenkomplexes in einer Beeinträchtigung der Beziehungen zu suchen ist, welche zwischen Hypophyse und Gehirn bestehen. Diese Störungen kommen zustande, entweder nur durch Druck auf den Infundibularteil, oder durch Kompression des ganzen Organs und können bestehen in einer Unterbrechung der nervösen Bahnen oder in ungenügendem oder fehlendem Uebertritt von Sektionsprodukten des vorderen Lappens in Stiel und neutralen Teil (Hypopituitarismus). Für einen solchen Zusammenhang spricht auch, daß alleinige Kompression des drüsigen Anteils die Erscheinungen nicht auslöst, die vielmehr erst dann auftreten, wenn Stiel und hinterer Anteil entweder allein oder zusammen mit jenen durch Druck beeinträchtigt werden.

Ich komme damit, wenn auch auf anderem Wege zu nämlichem Schlusse wie B. Fischer, daß die Kompression von Infundibulum und Hinterlappen für die Entstehung der hypophysären Fettsucht von Bedeutung ist."

Uebrigens hat auch Fischer selbst betont, daß die von ihm vertretene Anschauung keine spezifische Läsion annimmt, sondern jede Art von Störung der Tätigkeit des nervösen Teils der Hypophyse in sich einschließt, so auch eine Behinderung des Sekretstroms. In seiner Erwiderung auf Stumpfs Arbeit gibt Fischer selbst zu, daß inzwischen weitere histologische Untersuchungen an Hinterlappen, Infundibulum und Stil der Hypophyse bei Dystrophia adiposo-genitalis keinen Anhalt für seine eigene Drucktheorie ergeben haben.

Fischer also wie Stumpf sind Gegner der Anschauung Marburgs und Cushings[29], daß nur die Hypofunktion des Vorderlappens der Hypophyse zur Dystrophie führe. Gegen diese Theorie spricht schon beweisend der oben erwähnte Befund von Hyperplasie des Vorderlappens bei ausgesprochener Dystrophie, außerdem aber hat man in Fällen von Dystrophie, wo die Hypophyse durch destruktive Prozesse verändert war, noch ausgedehnte Partien normaler funktionstragender Elemente im Vorderlappen gefunden.

Zur Stütze ihrer Theorien haben sämtliche Autoren die Tierexperimente herangezogen, die wir nunmehr etwas genauer und zusammenhängend betrachten wollen. Diese Experimente sind um so wichtiger, als sie uns in Verbindung

---

29. Marburg-Cushing, zit. nach Melchior.

mit der Pathologie einen Rückschluß auf die physiologische Funktion der Hypophyse ermöglichen.

Die Funktion eines Organs kann dadurch experimentell erforscht werden, daß man einmal künstlich seine Funktion vermehrt. Dies geschieht durch die sog. positiven Methoden, bei denen man durch Injektion die Wirkung einer Ueberfunktion der Drüse zu erkennen hofft. Einen zweiten Weg stellen die negativen Methoden dar, die das Studium der Ausfallserscheinungen nach totaler und partieller Exstirpation zum Gegenstand haben.

Bei den Fütterungsversuchen hat sich ergeben, daß Extrakte des drüsigen Anteils gänzlich unwirksam sind. Das Extrakt des ganzen Organes hat dieselbe Wirkung wie das des Hinterlappens allein. Dessen Effekt besteht in einer Steigerung des Blutdrucks sowie überhaupt in einer Kontraktion der glatten Muskulatur. Ferner findet man als Folge ziemlich regelmäßig Zuckerausscheidung, was insofern zu beachten ist, weil die Glykosurie bei der Akromegalie ein konstanter Befund ist.

Beim Menschen sah v. Cyon[30] starke Diurese nach Verabreichung von Hypophysenpulver. Gleichzeitig zeigte er, daß elektrische oder mechanische Reizung der freigelegten Hypophyse dieselben Veränderungen hervorrufe, wie die Einspritzung der Extrakte selbst. Cerletti[31] fand nach Verfütterung von Hypophysensubstanz Verzögerung des Knochenwachstums. Nach Exner[32] tritt bei Implantation von Hypo-

30. v. Cyon, Gefäßdrüsen, Springer 1910.
31. Cerletti, zit. nach Fischer.
32. Exner, zit. nach Fischer.

physen gesteigertes Wachstum ein, ein Einfluß auf die Genitalien hat sich aber bisher nicht nachweisen lassen.

Sicherere Resultate sind von der Ausschaltung der Funktion, also von der operativen Entfernung der Hypophyse zu erwarten. Wir werden jedoch sehen, daß auch diese Experimente nicht zu ganz einheitlichen Resultaten geführt haben. Bei der Bewertung der Resultate ist zu berücksichtigen, daß schon die technischen Schwierigkeiten der Operationsmethoden außerordentliche, Nebenverletzungen und Gehirnshok oft nicht zu vermeiden sind. Paulesco[33] konnte zeigen, daß sowohl die totale Exstirpation der Hypophyse beim Tiere, wie auch die bloße Durchschneidung des Hypophysenstiels rasch zum Tode führt, daß dagegen die isolierte Entfernung des Hinterlappens von Hunden bis zu zwei Jahren symptomlos überlebt wird. Auch die Experimente von Cushing und neuerdings von Biedl[34] ergaben dasselbe Resultat. Bei partieller Entfernung des Vorderlappens tritt dagegen nach ihren Versuchen eine typische Dystrophia adiposo-genitalis ein: bei älteren Tieren Adipositas und sexuelle Rückbildung, bei jüngeren Persistenz der infantilen Genitalien. Außerdem beobachteten sie, daß die Tiere nach totaler Exstirpation der Hypophyse schnell verfallen unter Abstumpfung gegen äußere Eindrücke, sie verweigern die Nahrungsaufnahme, es tritt ein Sinken der Temperatur, Verlangsamung der Atmung ein bis zum letalen Coma. Dieses Bild bezeichnet Cushing als „Cachexia hypophyseopriva". Nach Paulesco genügt das Zurücklassen eines kleinen

33. Paulesco, zit. nach Melchior.
34. Biedl, Innere Sekretion 1910.

Teiles des Vorderlappens, um den Eintritt der Kachexie zu verhindern.

Aschner[35] kommt in seinen neuesten Versuchen im großen und ganzen zu denselben Ergebnissen, was die trophischen Störungen anlangt; er hebt jedoch hervor, daß die Folgen der Exstirpation bei jungen Tieren weit auffälliger seien als bei Erwachsenen. Nach isolierter Exstirpation des Hinterlappens bei Hunden konnte er niemals die Erscheinungen beobachten, wie sie nach Totalexstirpation zu Tage treten, ja die Tiere zeigten eher eine Tendenz zur Abmagerung als zur Verfettung, dagegen überlebten seine Tiere den Eingriff Monate lang.

Auch Ascoli und Legnani[36] beobachteten an einer Reihe ihrer Versuchstiere keinen tötlichen Ausgang der Operation. Man muß daher die Ursache für diesen bei den älteren Versuchen erfolgten Tod der Versuchstiere auf Nebenverletzungen am Gehirn, Shok usw. zurückführen. Es kommt nur infolge der Hypophysenausschaltung zur Ausbildung eines auffallenden Symptomenkomplexes: das Wachstum der Tiere erfährt eine plötzliche vollständige Hemmung, die Ossifikation und Dentition sind verzögert, die Knochen der operierten Tiere bleiben schwächer und kleiner als die der Kontrolltiere, die Tiere sind außerdem im ganzen mißgestaltet; z. T. bieten sie das ausgesprochene Bild der Fettsucht dar. Ferner hemmt die Entfernung der Hypophyse die geschlechtliche Reife. Aschner, Cushing und Biedl ziehen aus ihren Experimenten den Schluß: der

35. Aschner, Münch. med. W. 1909.

36. Ascoli u. Legnani, Münch. med. W. 1912.

Fröhlichsche Typus stellt einen Hypopituitarismus dar, und zwar die Folge einer Unterfunktion des Vorderlappens. Neuerdings aber haben auch Goetsch, Cushing und Jacobson[37] in einer größeren Experimentaluntersuchung festgestellt, daß auch Operationen allein in der Gegend des Hinterlappens und Infundibulums zur Dystrophia adiposo-genitalis führen.

Dagegen wendet Fischer ein, daß durch mikroskopische Serienuntersuchung des ganzen Operationsgebietes unbedingt nachträglich kontrolliert werden müßte, ob bei isolierter Exstirpation des Vorderlappens der Hinterlappen tatsächlich völlig intakt geblieben ist, ehe seine Theorie von der ätiologischen Wichtigkeit des Hinterlappens widerlegt sei. Jedenfalls müssen wir es mit Fischer und Pick für erwiesen halten, daß die Dystrophia adiposo-genitalis sicher nicht durch Druck gegen ein Zentrum an der Hirnbasis, wie Erdheim annahm, sondern durch Ausfall von Hypophysensubstanz bedingt ist.

Als Ergänzung der Tierexperimente zur Erforschung der Hypophyse tritt ein neueres, erst in den letzten Jahren ausgebautes Beweismittel hinzu, das berufen erscheint, uns in diesen verwickelten wichtigen Fragen der Entscheidung wesentlich näher zu bringen; die Erfolge der operativen Behandlung der oben besprochenen beiden Krankheitsbilder.

Bychowski[38], v. Eiselsberg und v. Frankl-Hochwart[39] beobachteten bei Fällen von Dystrophia adi-

37. Goetsch etc., zit. nach Fischer.

38. Bychowski, zit. nach Fischer.

39. v. Frankl-Hochwart u. v. Eiselsberg, Wiener klin. W. 1908.

poso-genitalis nach operativer Entfernung des Hypophysentumors ein Wiedereinsetzen der Menstruation und Abnahme des Körpergewichtes. Ebenso wurde nach den Operationen Schloffers und v. Eiselsbergs[40] gesehen, daß auch die veränderten sekundären Geschlechtscharaktere zur Norm zurückkehrten.

In dem Fall Hildebrands'[41] genügte eine einfache Trepanation, d. h. eine Druckentlastung, ohne Verkleinerung der Drüse, um die Erscheinungen zum Rückgang zu bringen.

Mehr noch als für die Dystrophia adiposo-genitalis hat die chirurgische Entfernung des Hypophysentumors für die Akromegalie Klärung geschaffen. Vor allem Hochenegg[42], dann auch Kocher und Stumme[43] konnten in Fällen ausgesprochener typischer Akromegalie beobachten, daß nach der Operation die akromegalischen Erscheinungen sämtlich prompt zurückgingen. Diese operativen Erfolge bei der Akromegalie beweisen deutlich das Abhängigkeitsverhältnis der Akromegalie vom Hypophysentumor. Sie widerlegen, wie Fischer mit Recht anführt, die endogene Theorie, daß die Hypophysenveränderung bei Akromegalie sekundär infolge einer Stoffwechselalteration sich ausbilde, daß also Geschwulstbildung und Akromegalie durch eine gemeinsame Ursache, eine Intoxikation, bedingt seien. Die zuletzt erwähnten operativen Erfolge ergänzen gleichzeitig Fischers hier angegebene Beweise, daß die Akromegalie auf einen Hyperpituitarismus zurückzuführen sei.

---

40. Schloffer, zit. nach Fischer.
41. Hildebrand, zit. nach Fischer.
42. Hochenegg, zit. nach Fischer.
43. Kocher-Stumme, zit. nach Fischer.

Die anatomischen, experimentellen und operativen Erfahrungen lehren uns über die Dystrophia adiposo-genitalis, daß, im Gegensatz zu Erdheims Anschauung, ihr Auftreten an eine Veränderung der Hypophyse selbst gebunden ist. Die anatomischen Befunde, wie sie Fischer in seiner Beweisführung angibt, sprechen u. E. dafür, daß in erster Linie der Hinterlappen affiziert wird, trotz der Bedenken Stumpfs.

Doch die experimentellen Ergebnisse beweisen, daß auch dem Vorderlappen eine gewisse Rolle im Zustandekommen des Sympotomenkomplexes zukommt. Die oben erwähnten Resultate der neueren Experimente Götzschs usw. bilden eine Bestätigung von Fischers Anschauung von der größeren ätiologischen Bedeutung des Hinterlappens für die Dystrophie. Letztere in einem einfachen Hypopituitarismus des Vorderlappens zu erklären, erscheint nicht angängig. Denn da Akromegalie und Dystrophie in ausgebildeter Weise nebeneinander vorkommen, müßte ein und derselbe Lappen gleichzeitig dann Hyper- und Hypofunktion zeigen.

Zwar sucht Cushing diesen Widerspruch damit zu erklären, daß einer ursprünglichen Hyperfunktion durch Umwandlung des Tumors in ein malignes Adenom mit regressiven Veränderungen eine Hypofunktion nachfolgt. Dagegen spricht schon die Tatsache, daß die Genitalstörung häufig als Frühsymptom dem Wiederauftreten der Akromegalie vorausgeht. Fischer erklärt das Auftreten von Dystrophie bei Akromegalie in einer Druckwirkung, die der hypertrophische Vorderlappen auf den Hinterlappen ausübe, und zwar führe eine geringere Druckschädigung zur Störung der Genitalfunktion, eine stärkere erst zum

Auftreten der Adipositas. Für die Richtigkeit dieser Erklärung Fischers spricht schon der in seiner Monographie angeführte Fall Linsmayers[44]. Dieser berichtete über einen sechzigjährigen Patienten, der seit 25 Jahren Erscheinungen von Akromegalie ohne irgendwelche Symptome von Dystrophie darbot. Bei der Sektion fand sich zwar ein Adenom der Hypophyse, doch war diese nicht vergrößert; eine Druckschädigung des Hinterlappens konnte also der Vorderlappen nicht ausgeübt haben. Einen ausschlaggebenden Beweis liefert die Beobachtung Cagnettos[45]. Er berichtet über einen Fall von schwerer Akromegalie, deren Auftreten das Aufhören der Menstruation voraufging. Nachdem die Krankheit eine Reihe von Jahren bestanden hatte, traten wieder regelmäßige Menses ein, während die Akromegalie fortschritt. Bei der Obduktion fand sich ein zystisch erweichtes Adenom der Hypophyse. Fischer deutet diesen Fall folgendermaßen:

„Der sehr langsam wachsende Tumor des Vorderlappens der Hypophyse führte zur Kompression des Lobus posterior und damit zum Erlöschen der Genitalfunktion. Da trat durch zystische Erweichung des Tumors ein Nachlaß dieses schädigenden Druckes ein und sofort stellten sich die Menses wieder ein . . .“

Noch eine andere Bestätigung für die Druckwirkung geben Götzsch, Cushing und Jacobson. Sie haben festgestellt, daß bei geringer Druckwirkung auf den Hinterlappen der Hypophyse die Kohlehydrattoleranz verringert

---

44. Linsmayer, zit. nach Fischer.
45. Cagnetto, Virchows Archiv Bd. 176 1904.

ist, bei dauerndem stärkeren Druck dagegen gesteigert wird. Diese Steigerung könnte sehr wohl die Entstehung der Adipositas erklären. Die verminderte Kohlehydrattoleranz äußert sich in Glykosurie. Da nun in den meisten Fällen von Akromegalie zum mindesten eine geringe Druckwirkung durch das Hypophysenadenom auf den Hinterlappen bedingt ist, so erklärt sich hieraus die Häufigkeit der Glykosurie bei Akromegalie. Ein stärkerer, anhaltender Druck führt dagegen zur Steigerung der Kohlehydrattoleranz. Daher finden wir bei der Dystrophia adiposo-genitalis keine Glykosurie. Letztere fehlte auch bei dem Akromegaliefalle Löwensteins[46], wo gleichzeitig eine ausgesprochene Dystrophia adiposo-genitalis bestand, also ein stärkerer Druck auf den Hinterlappen ausgeübt war.

In einem gewissen Gegensatz zu dem bisher Gesagten steht die auffällige Tatsache, daß diese typische Dystrophia adiposo-genitalis auch durch Implantation von Hypophysenvorderlappen erzeugt werden kann. Fischer bemerkt dazu, daß „die Stoffwechselvorgänge" — und als eine Alteration derselben müssen wir ja die Dystrophie ansehen — „eben durch ganz verschiedene Momente in gleichem Sinne beeinflußt werden, die Erscheinungen zu komplex sind, als daß wir sie schon in ihren einzelnen Phasen übersehen können". Vielleicht läßt sich das Ergebnis der Implantation dahin erklären, daß die Dystrophie durch eine pathologische Veränderung des Sekrets des implantierten Vorderlappens hervorgerufen wird. Denn diese Sekretveränderung könnte dadurch zustande kommen, daß jeglicher regulatorische Ein-

46. Löwenstein, zit. nach Fischer.

fluß von seiten der anderen endokrinen Drüsen auf das ohne jede Verbindung mit dem Gehirn befindliche implantierte Organ fehlt.

Die Beobachtung Paulescos, daß die Dystrophie bei bloßer Durchschneidung des Hypophysenstiels auftritt, weist darauf hin, daß für ihre Entstehung die Behinderung des Sekretstroms verantwortlich zu machen ist.

Den einzigen bisher noch unerklärlichen Widerspruch bildet der Versuch Aschners[47], wo bei isolierter Entfernung des Hinterlappens keine Dystrophie eintrat, obwohl doch diese Operation ohne Lostrennung der Hypophyse vom Gehirn nicht möglich, der Sekretstrom also nicht nur behindert, sondern sogar unterbrochen ist. Oder sollte doch noch eine wenn auch nur mikroskopisch nachweisbare Verbindung zwischen Vorderlappen und Gehirn übrig geblieben sein?

Für die Beurteilung der Stellung der Hypophyse haben wir noch ihrer vielfachen Wechselbeziehungen zu den anderen Drüsen mit innerer Sekretion zu gedenken. Nach Hypophysenexstirpation tritt eine Hypertrophie der Schilddrüse ein (Hochenegg, Exner[48]), ebenso umgekehrt eine solche der Hypophyse bei Thyreodektomie und Myxoedem.

Bei Akromegalie findet sich häufig Persistenz der Thymus ohne ursächliche Bedeutung. Perrier[49] fand nach Thymektomie Vermehrung der chromophilen Zellen in der Hypophyse.

---

47. Aschner, zit. nach Bauer.
48. Hochenegg-Exner, zit. nach Bauer.
49. Perrier, zit. nach Bauer.

Nach Exstirpation der Nebennieren tritt fast stets Hypertrophie der Hypophyse auf, ebenso bei Addisonscher Krankheit eine Vergrößerung mit hyperplastischen Veränderungen. Bei Akromegalie beobachtete man Adenome, Zysten und Hypertrophie der Nebenniere. Nach Injektion von Hypophysenextrakt trat Hyperplasie der Nebennieren auf (Delille, Rénon[50]).

Auch Beziehungen zum Pankreas sind beschrieben worden, z. B. Hypophysentumoren mit Diabetes mellitus, mit temporärer oder alimentärer Glykosurie.

Die Beziehungen zu den Keimdrüsen, die in einem Antagonismus bestehen, haben wir oben ausführlich besprochen.

Infolge dieser engen Wechselbeziehungen werden, was man berücksichtigen muß, die Folgen einer Hypophysisveränderung für den Gesamtorganismus durch die Hormone der anderen innersekretorischen Drüsen modifiziert werden können, in mannigfacher, wenn auch bis heute noch unerforschter Weise.

Nach unseren bisherigen Ausführungen über die Störung in der Hypophyse beim Zustandekommen der Dystrophia adiposo-genitalis wollen wir zusammenfassend unseren Standpunkt dahin präzisieren:

1. Das Entstehen des Krankheitsbildes ist an eine Veränderung der Hypophyse selbst gebunden; das Zentrum liegt nicht, wie Erdheim meint, an irgendeiner Stelle der Hirnbasis in dieser Gegend.

2. Jeder raumbeengende Prozeß, nicht bloß ein Tumor der Hypophyse selbst, geschweige denn ein spezifischer

---

50. Delille-Rénon, zit. nach Bauer.

analog der Akromegalie, kann durch Druckschädigung des Hirnanhanges diesen Symptomenkomplex hervorrufen.

3. Diese Schädigung ist, wie auch Stumpf anführt, in einer Beeinträchtigung des Sekretstromes zu suchen, der den Zusammenhang zwischen Hypophysis und Gehirn bildet.

4. Letztere ist nach den anatomischen Befunden einmal so zu erklären, daß durch Druck auf Stiel, Infundibulum und Hinterlappen die nervösen Bahnen unterbrochen werden, oder nach den Ergebnissen der Experimente dadurch, daß der geschädigte Vorderlappen ungenügende oder gar keine Sekretionsprodukte in Hinterlappen oder Stiel übertreten läßt: also durch einen Hypopituitarismus.

Unsere bisherigen Ausführungen weisen zwingend auf eine enge Zusammengehörigkeit der beiden genetisch und anatomisch so differenten Teile der Hypophyse hin, und wir müssen annehmen, daß diese anatomische Verbindung auch eine physiologische Bedeutung hat. In den letzten Jahren sind unsere Kenntnisse von der Funktion der Hypophyse wesentlich erweitert worden, wenn auch noch viele damit verknüpfte Probleme ihrer Lösung harren. Der schon mehrfach erwähnte Versuch Paulescos spricht dafür, daß das vom vorderen Drüsenabschnitt gelieferte Sekret durch Hinterlappen und Infundibulum in das Gehirn eintritt und von hier aus auf den Gesamtorganismus wirkt. Ueber die Art dieser Wirkung gibt uns der Einfluß der Extrakte Aufschluß. Das geht zunächst aus allen Untersuchungen hervor, daß zwischen Vorderlappen und Hinterlappen ein fundamentaler Unterschied besteht. Die Wirkungen, die mit dem Extrakt der ganzen Hypophyse beobachtet worden sind, sind fast ausschließlich dem Hinterlappen zu-

zuschreiben; Extrakte aus anderen Teilen der Drüse waren stets wirkungslos. In größeren Dosen wirkt das Extrakt des Hinterlappens toxisch und schließlich tödlich. Im Jahre 1894 entdeckten Schäfer und Olliver[51], daß aus der Hypophysensubstanz gewonnene Extrakte bei intravenöser Injektion ein bedeutendes Steigen des Blutdruckes hervorriefen. Dieses ist die Folge einer ganz allgemeinen Gefäßkontraktion, wobei der Herzschlag in der Regel merklich langsamer wird, an Umfang aber merklich zunimmt. Schäfer, Magnus und Herring[52] beobachteten, daß das Extrakt eine auffällige diuretische Wirkung besitzt, die sie der Anwesenheit eines separaten aktiven Prinzips zuschreiben, welch letzteres seinen Ursprung gleichfalls nur im Hinterlappen hat; dadurch erklärt sich auch die bei Akromegalie, d. h. Hyperpituitarismus auftretende Polyurie. Borchardt[53] zeigte ferner experimentell, daß die spezifischen Stoffe der Hypophyse auch Glykosurie hervorrufen. Blair-Bell[54] u. a. beschrieben an der Hand einer Reihe von Versuchen die Tatsache, daß das Extrakt deutliche Kontraktionen des Uterus sowie erhöhte Darmperistaltik erzeugt. In der Geburtshilfe spielt der Hypophysenextrakt neuerdings eine große Rolle als Mittel gegen Wehenschwäche.

v. Cyon kommt in seinem Werke über „Gefäßdrüsen", gestützt auf die Ergebnisse seiner direkten Reizver-

---

51. Olliver-Schäfer, zit. nach Biedl.
52. Schäfer, Magnus, Herring, zit. nach Biedl.
53. Borchardt, zit. nach Fischer.
54. Blair-Bell, zit. nach Fischer.

suche an der Hypophyse, zu dem Entschluß, daß sie dazu bestimmt sei, automatisch den intrakraniellen Blutdruck zu regulieren. Jede Druckveränderung im Innern der Schädelhöhle errege auf mechanischem Wege die Hypophyse, und diese Erregung werde reflektorisch auf die Vaguszentren übertragen. Dadurch werde eine Verlangsamung und Verstärkung der Herzschläge herbeigeführt; gleichzeitig werde durch die im Vagus verlaufenden Vasodilatatoren eine Erweiterung der Schilddrüsengefäße bewirkt und so die überschüssige Blutmenge vom Gehirn abgeleitet; die Hypophyse beherrsche also im gewissen Sinne die Aktionsfähigkeit der Zentralorgane.

Fischer erklärt sich diese Wirkung auf das Herz- und Gefäßnervensystem außer durch die direkt-chemische auch durch direkte Erregung der Nerven des Hinterlappens. Diesen Einfluß formuliert Cyon dahin, daß in der Hypophyse vom Vorderlappen aus die wirksamen Substanzen ununterbrochen in den nervösen Teil eindringen, um die dort befindlichen Nervenfasern in tonischer Erregung zu halten, und daß dieser Tonus und seine Wirkungen ein wesentlicher Teil der Hypophysisfunktion ist. Diese Art der Beeinflussung erklärt u. E. nach die Tatsache, daß das Extrakt des Vorderlappens allein unwirksam ist, weil eben dabei die Vermittlung der nervösen Elemente ausgeschaltet ist.

Die pathologisch-anatomischen und experimentellen Untersuchungen haben des weiteren den fördernden Einfluß der Hypophyse auf das Knochenwachstum ergeben, den wir schon oben näher besprochen haben. Wir sahen,

daß diese Beeinflussung des Knochenwachstums an die eosinophilen Zellen des Vorderlappens gebunden ist.

Ueber die Funktion der kolloidhaltigen Epithelzystenschicht, der Pars intermedia der Hypophyse, wissen wir noch nichts Sicheres. Allerdings sieht Frank[55] neuerdings in einer Ueberfunktion der Zellen dieser Intermediärzone die Ursache des Diabetes insipidus. Hunger (zit. nach Martius) hat zwar das Kolloid der in der Intermediärzone gelegenen Zysten als das Sekret angesehen; es liegen jedoch dafür keine Beweise vor. Es fehlt bisher jeder sichere Anhalt über die eigentliche Funktion der Hypophysenzellen, sowohl über die Art dieses Sekretvorganges, wie über den Ort, an dem die Sekretion stattfindet. Nur so viel erscheint sicher, daß das Auftreten der eosinophilen Granula als Zeichen der Funktionstätigkeit anzusehen ist. Ueber die Art der Zelltätigkeit lassen sie jedoch keinen Schluß zu. Zum völligen Verständnis der Physiologie der Hypophyse muß man ihrer engen Wechselbeziehungen zu den übrigen endokrinen Drüsen bedenken. Was uns bisher darüber bekannt ist, hat uns bereits oben beschäftigt. Jedoch kommt der Hypophyse nach Münzer[56] insofern vielleicht eine besondere Bedeutung zu, als in ihr, als zerebraler Blutdrüse, vielleicht das einzige Blutdrüsenzentrum zu sehen, daß also von ihr die Tätigkeit der anderen endokrinen Drüsen bis zu einem gewissen Grade abhängig ist

Die zuletzt erörterte Frage wird aber nicht eher spruchreif sein, ehe nicht über das Wesen der gesamten, noch

---

55. Frank, Berl. klin. W. Nr. 9 1912.
56. Münzer, Berl. klin. W. Nr. 9 1913.

in vielen Einzelheiten in tiefem Dunkel ruhenden inneren Sekretion völlige Klarheit geschaffen ist. Berücksichtigt man ferner die Tatsache, daß von den Beobachtungen von Hypophysentumoren, die ja schon an und für sich nichts weniger als häufige Erscheinungen der Klinik sind, nur eine ganz beschränkte Anzahl zur Autopsie kommen, daß man also fast nur in Ausnahmefällen in der Lage ist, den klinischen Befund durch pathologisch-anatomische Untersuchungen zu ergänzen, so muß man es nicht nur als gerechtfertigt, nein sogar als notwendig bezeichnen, zur weiteren Klärung der so lebhaft diskutierten Hypophysenerkrankungen jeden einzelnen Fall mitzuteilen.

Es sei mir daher gestattet, im nachfolgenden über einen Fall zu berichten, den ich im Pathologischen Institut des Auguste-Viktoria-Krankenhauses zu Schöneberg genauer zu untersuchen Gelegenheit hatte. Ich will zunächst einen kurzen Auszug aus der Krankengeschichte geben:

Es handelt sich um den 49jährigen Bauunternehmer G. E., der am 20. Februar 1912 auf der I. chirurgischen Abteilung zur Aufnahme kam. Patient war durch Fall von einem Gerüst auf rechte Schulter und Hinterkopf am Morgen des Tages verunglückt. Er wurde dabei nicht bewußtlos, sondern nur etwas betäubt, so daß er einige Augenblicke nicht stehen konnte. Er sammelte sich jedoch bald wieder und fuhr dann ohne fremde Unterstützung mit der Straßenbahn nach der Hilfswache. Hier wurde ihm plötzlich schlecht, und er erbrach mehrere Male. Ueber die Ursachen dieses Unfalls gibt er auf Befragen noch folgende nähere Auskunft: Man habe ihm einen Stuhl, den er zum Besteigen des Gerüstes gebraucht habe, fortgezogen, ohne

daß er es merkte. Als er nun rückwärts absteigen wollte, sei er ins Leere getreten und dadurch zu Fall gekommen. Jedenfalls sei er nicht, wie er bestimmt angibt, auf dem Gerüst ohnmächtig oder auch nur schwindlig geworden, sondern geringe Uebelkeit habe er erst nach dem Falle verspürt.

Ueber die frühere Anamnese erfahren wir, daß er außer an Erkältungen und Gelenkrheumatismus nie an einer ernstlichen Erkrankung gelitten hat. Seit längerer Zeit ist er wegen Nervosität und Blutarmut, die sich in Frösteln äußerte, in Behandlung eines Arztes, der ein Herzleiden konstatierte. Auch in seiner Familie sind keine nennenswerten Krankheiten vorgekommen. Patient hat fünf gesunde Kinder.

Seine Klagen bei der Aufnahme bestehen in Appetitlosigkeit und intensiven Kopfschmerzen, besonders über dem rechten Auge.

Status: Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand. Sensorium frei. Puls 72. Temperatur 36,5.

Pulmones: o. B.

Cor: Linke Grenze linke Mammillarlinie, rechte Grenze am rechten Sternalrand. Spitzenstoß hebend, verbreitert bis 1 cm außerhalb der l. Mammilarlinie palpabel. Ueber der Spitze hört man ein deutliches systolisches Geräusch, das sich nach der Basis zu verliert. Zweiter Pulmonalton deutlich akzentuiert. Aktion regelmäßig.

Abdomen: o. B.

Urin: Frei.

Nervensystem: Pupillen gleich weit, rund, rea-

gieren prompt und ausgiebig auf Lichteinfall und Konvergenz. Augenbewegungen normal.

Hirnnerven o. B.

Sprache ungestört.

Reflexe lebhaft r. = l.

Sensibilität o. B.

Das rechte Schultergelenk schmerzt bei Bewegungen. Keine besondere Druckempfindlichkeit der Skapula, kein Krepitieren.

21. II. Status idem. Temperatur 39,1, Puls 108. Sensorium leicht benommen. Pat. hat einmal erbrochen. Eisblase, Pyramidon. Fundus oculi o. B.

22. II. Pat. kann plötzlich mit dem linken Auge nichts mehr sehen, nicht einmal eine vorgehaltene Lichtquelle. Linke Pupille weiter als die rechte; beide Pupillen lichtstarr. Geringe Ptosis des linken oberen Augenlides. Linke Nasolabialfalte leicht verstrichen. Stirnrunzeln, Mundspitzen, Lachen ohne Störung. Ferner besteht eine gewisse Nackensteifigkeit und positives Kernigsches Symptom. Es wird daher eine beginnende Meningitis tuberculosa traumatica diagnostiziert.

23. II. Sensorium zeitweise getrübt. Ptosis des linken Augenlides stärker geworden. Das linke Auge kann dem rechten bei Bewegungen nicht ganz folgen, besonders bei Bewegungen nach außen, innen, oben. Es ist ferner eine Protusio bulbi sin. zu erkennen. Alle übrigen Symptome bestehen unverändert fort.

Lumbalpunktion: Es werden ca. 50 ccm sanguinolenten Liquors abgelassen; Druck 680 mm. Im Lumbalpunktat reichlich Erythrozyten, wenig Leukozyten. Tbc.-

Bazillen weder mikroskopisch, noch kulturell nachzuweisen. Wassermann: Negativ.

24. II. In der Nacht plötzlicher Kollaps; Puls sehr klein, fast nicht palpabel, Frequenz 124, kalter Schweiß, Trachealrasseln. Aderlaß und reichliche Exzitantien aller Art vermögen nur eine vorübergehende Besserung der Herztätigkeit zu bewirken. Pat. kommt gegen Morgen zum Exitus.

Klinische Diagnose: Fractura basis cranii. Contusio scapulae. Meningitis serosa traumatica. Anämie, Mitralinsuffizienz.

Die Sektion (Prosektor Dr. Hart) ergab folgendes: Mittelgroße, männliche Leiche von kräftigem Knochenbau und mittlerem Ernährungszustand. Totenstarre nicht mehr vorhanden; in den abhängigen Partien des Körpers wenige blauviolette Leichenflecke. Fußlänge 0,25 m, Handlänge 0,18 m. Zwerchfellstand beiderseits 5. Rippe.

Thorax: Bei Eröffnung des Thorax kollabieren die Lungen in mäßigem Grade. Kein abnormer Inhalt in den Pleurahöhlen. Im Herzbeutel keine vermehrte Flüssigkeit.

Herz: Perikard glatt und glänzend. Das Herz entspricht an Größe etwa der Faust der Leiche, von schlaffer Konsistenz. Herzmuskel von braunroter Farbe. Die Herzklappen zeigen an der Basis leichte Altersverdickungen. Die Intima der Aorta zeigt vereinzelt kleine gelbweiße Plaques. Das Lumen der Aorta normal weit, die Wandung der Koronargefäße etwas verdickt, Verengung des Lumens nicht nachzuweisen.

Lungen: Pleuren beiderseits glatt und glänzend. Nur auf der Unterfläche zeigt die rechte Lunge flächenhafte,

leicht lösliche Verwachsungen. Beide Lungen blutreich, überall lufthaltig.

Halsorgane: o. B.

Abdomen: Netz ziemlich fettreich, bedeckt schürzenförmig die Darmschlingen. Serosa überall glatt und spiegelnd, keine abnorme Flüssigkeit in der Bauchhöhle.

Milz: Um das Doppelte vergrößert, von schlaffer Konsistenz, Kapsel glatt, nicht verdickt. Pulpa trübgrau rot, mit dem Messer leicht abstreifbar.

Leber: Von entsprechender Größe, Konsistenz normal. Auf dem Schnitt deutliche Läppchenzeichnung. Gallenblase prall gefüllt mit zäher gelblich-grüner Galle. Ductus cysticus, hepaticus, und choledochus o. B.

Nieren: Die Fettkapsel der Nieren stark entwickelt. Die Nieren selbst sind nicht vergrößert, ihre Konsistenz normal. Die fibrösen Kapseln lassen sich leicht abziehen. Oberflächen glatt, graurot, Schnittflächen glatt, deutliche Zeichnung.

Nebennieren: o. B. desgl.

Magen, Darm, Pankreas, Genitalien: o. B.

Blase: Enthält klaren Urin; ihre Schleimhaut zeigt keine pathologischen Veränderungen.

Schädelhöhle: Die weichen Schädelhüllen sind ohne Verletzungen und Besonderheiten. Keine Protrusio bulbi, weite Pupillen. Das knöcherne Schädeldach ist von mittlerer Dicke und Schwere, die Diploë wohl ausgebildet; die Eindrücke der Gehirnwindungen und der Gefäße sind deutlich ausgeprägt.

Dura: Prall gespannt, durchscheinend. Ihre Außenfläche ist ohne Befund, Innenfläche glatt und spiegelnd,

jedoch mit teilweise geronnenem Blut, namentlich im Bereich der vorderen Hirngrube belegt, ferner an der Basis der Stirnlappen und in der linken Seite der hinteren Schädelgrube, wie sich nach Herausnahme des Gehirns ergibt. Beim Ablösen der Dura vom Knochen sieht man am linken Teile der Hinterhauptschuppe von der Lambdanaht oben außen, nach dem Foramen occipitale verlaufend, eine klaffende Fissur. Die linke Kleinhirnhemisphäre ist in 10 Pfennigstückgroßer Ausdehnung oberflächlich zertrümmert und von Blutungen durchsetzt. Eine ausgedehnte Blutung findet sich ferner in den weichen Häuten. Ebenso ist eine erhebliche Zertrümmerung von Gehirnsubstanz am vorderen Pole und der seitlichen unteren Kante des rechten Stirnhirnlappens nebst ausgedehnter Blutung auf der Oberfläche festzustellen. Leichte oberflächliche Gewebsläsion am Pole des linken Stirnhirns und der medialen über dem vorderen Balkenende gelegenen Partie. Sonstige Gehirnsubstanz ist nicht verändert, besonders die Hinterhauptslappen.

Bei Herausnahme des Gehirns schon sah man im Bereich der Hypophyse sich eine kugelige, haselnußgroße Geschwulst vorwölben, durch die das Chiasma nervi optici nach oben gedrängt und stark abgeplattet erscheint. Totalherausnahme der Basis cranii mit Stichsäge, Halbierung im medialen Sagitalschnitt.

Auf der Schnittfläche zeigt sich die Hypophyse umgewandelt in einen weichen grauroten bis blutigroten, etwa wallnußgroßen Tumor. Die Ausbreitung des Tumors war besonders nach der Schädelhöhle zu erfolgt, jedoch ist auch die Sella turcica in ganzer Ausdehnung erweitert. Die Ausbuchtung des Sattels erstreckt sich besonders nach vorn, der Keilbeinhöhle zu; letztere ist dabei beträchtlich verkleinert worden, indem der Tumor ihre hintere und obere Wand fast in halber Ausdehnung eingebuchtet hat. Diese Teile der knöchernen Begrenzung sind dabei durch den Druck des Tumors stark atrophisch geworden. Die Keilbein-

höhle ist im ganzen Bereich ihrer Wandungen mit einer dünnen Schicht geronnenen Blutes bedeckt. Makroskopisch ist eine Differenzierung in Vorder- und Hinterlappen in der Hypophyse nicht möglich, auch vom Stiel ist nichts zu erkennen.

Sektionsdiagnose: Tumor hypophyseos. Fractura basis cranii. Hämorrhagia et Conquassatio superficialis multiplex cerebri et cerebelli. Hyperämia pulmonum. Pleuritis adhäsiva dextra. Atherosclerosis levis. Hyperplasis lienis pulposa. Anämia universalis.

Mikroskopische Untersuchung des Tumors.

Zur genaueren mikroskopischen Untersuchung wurden aus verschiedensten Stellen des Hypophysentumors zahlreiche Stücke in Formalin und steigenden Konzentrationen von Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Von den zahlreichen Mikrotomschnitten, die von jedem Block angefertigt wurden, wurde eine Anzahl mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, während zur Feststellung der etwa vorhandenen spezifischen Befunde noch Färbungen nach Weigert, Heidenhain, Gram, Mallory sowie mit Kresofuchin vorgenommen wurden.

Das gewöhnliche Hämatoxylin-Eosin-Präparat ergibt nun folgendes Bild: Man erkennt zunächst, daß der Tumor aus ziemlich einfachen Zellen zusammengesetzt ist. Diese Zellen liegen regellos und zeigen stellenweise eine Anordnung in Nester, Züge, die getrennt sind durch von zahlreichen Kapillaren durchflochtene Bindegewebssepten. An anderen Stellen wiederum sind hie und da noch Drüsenschläuche erhalten, die an das normale Bild erinnern, eosino-

phile Zellen sind jedoch nirgends nachweisbar. In einzelnen Partien erkennt man diffus zwischen den Tumorzellen liegende kleine Blutungen. Die Zellen haben in fast sämtlichen Teilen des Tumors dieselben Formen. Nur vereinzelt findet man neben den gewöhnlichen Zellen solche mit kleinem, vielfach unscharf begrenztem Zellleib, daneben aber größere Zellen mit mehreren Kernen. Die Kerne selbst in diesen Partien zeigen vielfach Abweichungen von der Norm, indem sie größer und in der Form regelloser sind als die übrigen Tumorzellkerne, das Chromatingerüst tritt überall deutlich hervor. Nirgends, um es nochmals zu betonen, auch an der Stelle nicht, die der Lage des normalen Hypophysenvorderlappens entsprechen würde, fanden sich auch nur Reste von eosinophilen Zellen, mit anderen Worten: Normales Gewebe des Hypophysenvorderlappens war an keiner Stelle nachweisbar.

Auch von der Pars intermedia ließ sich keine Spur mehr finden, auch Kolloid ist nirgends festzustellen. Dagegen fand sich an mehreren Stellen zwischen den Zellen Pigment in körnig-kristallinischen Klümpchen von bräunlichgelber Farbe. Während makroskopisch keine Differenzierung in Vorder- und Hinterlappen möglich war, sieht man im mikroskopischen Bilde den Hinterlappen wie eine schmale Sichel dem Tumor eng anliegen. Die Struktur des Hinterlappens ist zwar verdichtet, zeigt aber im übrigen normalen Bau. Eine Einwucherung von Tumorzellen war nirgends erfolgt.

Die oben angegebenen, zum Nachweis der Oxyphilie

angewandten spezifischen Färbemethoden ergaben ein absolut negatives Resultat.

Von den übrigen Organen hat nur die mikroskopische Untersuchung der Hoden ein Interesse, die nur eine äußerst unvollkommene Spermiogenese zeigten, im übrigen aber normalen Befund darboten.

Histologische Diagnose: Basophiles Adenom des Vorderlappens.

Epikrise.

Aus der Struktur des Tumors geht ohne weiteres hervor, daß es sich um ein typisches Hypophysenadenom handelt. Gegen einen malignen Charakter spricht das Fehlen destruktiven Wachstums und von Metastasen. Da die Zellen des Tumors nur das Hämatoxylin angenommen haben und sich die spezifischen eosinophilen Granula nicht haben auffinden lassen, so besteht das Adenom aus basophilen Zellen, die nach unserer heutigen Auffassung nichts mit der Organfunktion zu tun haben. Gerade aber die Zellstrukturen, an welche die spezifische Funktion der Hypophyse, wie ich dies oben genauer dargelegt habe, gebunden scheinen, lassen sich nicht nachweisen, so daß der histologische Befund unseres Tumors absolut gegen eine erhöhte Funktion der Hypophyse spricht. Es liegt daher kein Hyperpituitarismus vor. Das Fehlen aller akromegalischen Erscheinungen ist daher nach der auch von mir vertretenen Fischerschen Theorie selbstverständlich.

Umsomehr aber müssen wir eine Hypofunktion der Hypophyse annehmen, die darin besteht, daß einmal nicht

genügend spezifisches Sekret von dem krankhaft veränderten Vorderlappen gebildet wird, und daß, — wenn ich annehme, daß doch noch im Organ verstreute eosinophile Zellen vorhanden sind, — das von diesen Zellen gebildete Sekret nicht auf intakter Bahn abgeleitet und im Hinterlappen gewissermaßen aktiviert wird. Der Hinterlappen ist ja stark komprimiert. Es sind somit, welcher der modifizierten Vorstellungen man auch huldigen mag, alle Voraussetzungen für das Bestehen einer Dystrophia adiposogenitalis gegeben, so daß es auf den ersten Blick verwunderlich erscheinen muß, daß wir deren Symptomenkomplex anscheinend ganz vermissen.

Jedoch genauere Nachforschungen haben ergeben, daß doch die klinischen Symptome der Dystrophia adiposo-genitalis in recht merkbarer Weise festzustellen waren. Anatomisch könnte ich allein auf die mikroskopisch nachgewiesene Atrophie der Keimdrüse hinweisen, die natürlich für sich allein nicht ausreichen würde, auf das Bestehen der Dystrophia adiposo-genitalis zu schließen, da alle anderen anatomischen, für diese Krankheit charakteristischen Veränderungen fehlten. Man könnte ja annehmen, daß die Absetzung abnorm reichlichen Fettgewebes verhindert worden wäre durch interkurrente Krankheiten und eine Schädigung des Gesamtorganismus, wie wir sie im vorliegenden Falle, beispielsweise in der allgemeinen Anämie, erblicken könnten, deretwegen der Mann auch in ärztlicher Behandlung stand. Allein diese Annahme scheint mir nicht berechtigt, namentlich auch deshalb nicht, weil die auf der Funktionsstörung innersekretorischer Organe beruhenden Krankheiten immer, auch wenn andere Einflüsse sich geltend

machen, in typischer Weise kenntlich zu bleiben pflegen. Auf den im Protokoll erwähnten Fettreichtum des großen Netzes und des Nierenlagers, den auch Martius in seinem Falle fand, lege ich wie dieser kein besonderes Gewicht.

Es gewinnt jedoch unsere Beobachtung wesentlich an Klarheit durch die Angaben der Ehefrau, die mir nachträglich in persönlicher Rücksprache gemacht wurden. Sie gab an, daß sich das Wesen ihres Mannes in den letzten Lebensmonaten vollständig umgewandelt habe. Er habe das Interesse an seinen geschäftlichen Unternehmungen, an Ereignissen des Tages und an seiner Umgebung verloren, insbesondere den Verkehr mit seinen Freunden (Spielabende usw.) allmählich vollkommen aufgegeben. Dagegen sei ihr aufgefallen eine zunehmende Eitelkeit einerseits, oft ein fast weibisches Wesen, andererseits eine immer deutlicher werdende Abnahme der sexuellen Libido und Potenz. Diese letztere Angabe stimmt mit dem histologischen Hodenbefunde gut überein.

Infolgedessen kann ich meine Beobachtung nicht der Reihe jener Fälle von Hypophysentumor einzureihen, die, wie in einer Anzahl von Arbeiten (Creutzfeldt[57]) beschrieben worden ist, weder mit Akromegalie, noch mit Dystrophia adiposo-genitalis einhergehen, muß vielmehr annehmen, daß die Tumorbildung der Hypophyse in meinem Falle gefolgt war von den unverkennbaren Symptomen der letztgenannten Krankheit. Allerdings finden sich diese Symptome in einer so geringen Ausprägung, daß sie leicht der Feststellung entgehen könnten, reichen aber nach meiner Meinung

57. Creutzfeld, Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenanstalten Bd. 13.

dennoch aus, um die innigen Beziehungen zwischen Tumorbildung der Hypophyse und dem Symptomenkomplex der Dystrophia adiposo-genitalis zu erkennen und zu erklären.

Nach allem, was ich oben näher ausgeführt habe, muß ich annehmen, daß eine Sekretstörung der Hypophyse vorliegt. Der Aufbau des Vorderlappentumors weist darauf hin, daß eine Verminderung oder gar eine Aufhebung der gesunden Funktion dieses Organteiles vorhanden ist. Die Kompression des hinteren Abschnittes zu einem schmalen halbmondförmigen Saume macht es wahrscheinlich, daß auch dessen Funktion erheblich herabgesetzt war, und eine Beeinträchtigung des Sekretstroms anzunehmen ist. Damit haben wir eine vollkommene Erklärung für das Auftreten der Dystrophia adiposo-genitalis in unserem Falle.

Ich möchte nur eine kurze Parallele zu der Beobachtung von Martius ziehen, der ebenfalls ein basophiles Adenom der Hypophyse beschrieben hat, ohne daß aber irgend ein Anhalt auch nur für den Beginn einer Dystrophia adiposo-genitalis bestand. Das ist auch leicht erklärlich; denn einmal konnte er immerhin eine ganze Anzahl eosinophiler Zellen im Vorderlappen nachweisen, die vielleicht doch genügt haben, die Funktion dieses Organteiles notdürftig aufrecht zu erhalten. Andererseits ist, wie Martius auch selbst ausführt, eine Druckschädigung des Hinterlappens in seinem Falle wenig wahrscheinlich, so daß also auch hier eine vollkommene Störung der Funktion ausgeschlossen ist. Uebrigens will es mir scheinen, als sei der Fall Martius' wenig geeignet, Aufschluß über die initialen Erscheinungen der Dystrophia adiposo-genitalis zu geben, da der Patient bereits 70 Jahre alt war und infolgedessen seine Vita sexu-

alis nicht mehr auf der Höhe bestanden haben dürfte, obgleich Martius bei der Untersuchung der Hoden noch deutliche Spermiogenese fand. Gerade dieser Punkt ist aber, wie ich nur noch kurz ausführen werde, von einiger Bedeutung.

Die Erfahrung hat gelehrt, daß die Störung der Genitalfunktion und Atrophie der Keimdrüsen immer dem Ansatz eines abnormen Fettpolsters vorangehen, sie sind sozusagen die Initialerscheinungen der Dystrophia adiposo-genitalis. Und das finden wir ja auch in unserem Falle ausgesprochen. Auf diese Erfahrungen zurückgreifend, nehme ich vor allem an, daß in meinem Falle eine Dystrophie, wenn auch leichten Grades, besteht.

Frage ich nun noch zum Schlusse, warum denn erst die Initialsymptome der Dystrophia adiposo-genitalis ausgeprägt sind, obwohl wir doch eine bereits sehr erhebliche Tumorbildung und Funktionsstörung der Hypophyse vor uns haben, so läßt sich daran denken, daß die Tumorbildung wohl noch jungen Datums ist. Der Mann hat ja selbst noch angeben können, daß weder Kopfschmerzen, noch Schwindelanfälle, noch Sehstörungen vorhanden waren. Und auch die Schilderung des Unfalles macht es sehr unwahrscheinlich, daß ein plötzlicher Schwindelanfall, wie man leicht annehmen könnte, in Frage kommt. Der Tumor muß auch vor dem Trauma kleiner gewesen sein, als er bei der Sektion imponierte. Denn er fand sich von einer unzweifelhaft mit dem Trauma zusammenhängenden Blutung durchsetzt, die zu einer leichten Vergrößerung geführt hatte. Das geht wohl schon daraus hervor, daß klinisch Augenstörungen festzustellen waren, die früher fehlten und sich

nicht durch das Schädeltrauma allein erklären lassen. Hätte das Trauma nicht vorzeitig zu dem Tode des Mannes geführt, so wären — davon bin ich überzeugt — in nicht allzulanger Zeit mit dem Fortbestehen der anatomischen Hypophysenläsion die Erscheinungen des Dystrophia adiposo-genitalis immer deutlicher hervorgetreten, auf das Initialsymptom der Keimdrüsenatrophie und Aufhebung der sexuellen Potenz wäre der abnorme Fettansatz gefolgt. Auch ist anzunehmen, daß bei weiterem Wachstum des Hypophysentumors sich cerebrale Erscheinungen (Hirndruck, Abnahme der Sehfähigkeit, Schwindelanfälle) eingestellt hätten.

Somit komme ich zu dem Schluß, daß auch meine Beobachtung den bisher gesammelten Erfahrungen über den Zusammenhang von Hypophysenerkrankungen, insbesondere Tumorblidung, mit dem Symptomenbild der Akromegalie einerseits und der Dystrophia adiposo-genitalis andererseits entspricht. Auch meine Beobachtung bestätigt die Annahme, daß die spezifische Funktion des Hypophysenvorderlappens an die eosinophilen Elemente gebunden ist, und daß das Hypophysensekret seinen Weg nach dem Hinterlappen bezw. Infundibulum nimmt. Die Hyperfunktion des Vorderlappens — normalen Sekretabfluß vorausgesetzt — führt zum Bilde der Akromegalie.

Die Schädigung des Hinterlappens dagegen und insbesondere die Behinderung der physiologischen Sekretströmung, mag sie nun auf einer Erkrankung des nervösen Teils allein, oder in Tumorbildung des Vorderlappens,

oder endlich in allgemeiner Raumbeengung der Schädelhöhle beruhen, führt zu dem Bilde der Dystrophia adiposogenitalis.

Am Schlusse meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Kausch für die freundliche Ueberlassung der Krankengeschichte meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Insbesondere aber ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Prosektor Dr. Hart, dem Leiter des Pathologischen Instituts des Auguste-Viktoria-Krankenhauses für die Anregung und liebenswürdige Unterstützung auch an dieser Stelle ergebenst zu danken.

Literatur.

1. Aschner, Demonstration von Hunden nach Exstirpation der Hypophyse. (Münchener Med. W. 1909.)
2. Ascoli u. Legnani, Die Folgen der Exstirpation der Hypophyse. (Münch. Med. W. 1912.)
3. Bauer, Neuere Untersuchungen usw. (Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie. Referate Bd. III.)
4. Benda, Beiträge zur normalen u. path. Histologie d. menschl. Hypophyse. (Berl. Klin. W. 1900 Nr. 52.)
5. —, Klinisch anatom. Beiträge zur Lehre v. d. Akromegalie (Deutsche Med. W. 1901 Nr. 32.)
6. Biedl, Innere Sekretion. 1. Aufl. 1910.
7. Cagnetto, Zur Frage d. anat. Bez. zwischen Akromegalie u. Hypophysentumor. (Virchows Archiv Bd. 176 1904.)
8. —, Neuer Beitrag z. Studium der Akromegalie mit bes. Berücksichtigung der Frage nach dem Zusammenhang der Akromegalie mit Hypophysengeschwülsten. (Virchows Arch. Bd. 187 1907.)
9. Creutzfeld, 3 Fälle von Tumor hypophyseos ohne Akromegalie. (Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalt Bd. 13.)
10. v. Cyon, Die Gefäßdrüsen als regulatorische Schutzorgane des Zentralnervensystems. (Springer 1910.)
11. Eiselsberg u. v. Frankl-Hochwart, Hypophysisoperation bei Degeneratio adiposo-genitalis. (Wien. klin. W. 1908.)
12. Erdheim, Ueber das eosinophile u. basophile Hypophysisadenom. (Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. IV 1910.)

13 Erdheim-Stumme, Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. (Zieglers Beiträge z. pathol. Anat. Bd. 46 1909.)
14. B. Fischer, Hypophysis, Akromegalie u. Fettsucht. (Wiesbaden 1910, bei Bergmann.)
15. —, Hypophysis u. Akromegalie. (Frankf. Ztschr. Bd. 11 1912.)
16. —, Hypophysis u. Adipositas Hypogenitalis. (Frankf. Ztschr. Bd. 11 1912.)
17. Frank, Ueber Beziehungen der Hypophyse zum Diabetes insipidus. (Berl. klin. W. Nr. 9 1912.)
18. Fröhlich, Tumor der Hypophysis ohne Akromegalie. (Wien. klin. Rundschau 1902.)
19. Hagenbach, Physiologie u. Pathologie der Hypophyse. (Volkmanns Samml. klin. Vorträge Nr. 637.)
20. Kon, Hypophysenstudien. (Zieglers Beiträge Bd. 44.)
21. Lubarsch, Die allgemein pathologische Bedeutung der Schilddrüse u Hypophyse. (Jahreskurse für ärztl. Fortbildung 1912.)
22. Martius, Hypophysistumor ohne Aktromegalie. (Frankf. Zeitschrift Bd. 11 1912.)
23. Melchior, Die Hypophysis cerebri in ihrer Bedeutung für die Chirurgie. (Ergebnisse d. Chir. u. Orthopäd. Bd. III 1911.)
24. Münzer, Die Hypophysis (Sammelreferat). (Berl. klin. W. 1910.)
25. —, Innere Sekretion und Nervensystem. (Berl. klin. W. Nr. 9 1913.)
26. Pick, Ueber Dystrophia adiposo-genitalis usw. (Deutsche Med. Woch. 1911.)
27. Sternberg, Die Akromegalie. (Notnagels Handbuch 1904.)
28. Strada, Beitrag z. Kenntnis d. Geschwülste d. Hypophyse u. Hypophysengegend. (Virchows Arch. Bd. 203 1911.)
29. Stumpf, Untersuchung ü. d. Verhalten d. Hirnanhangs bei chron. Hydrozephalus u. über den Ursprung der Pigmentgranulationen in der Neuro-Hypophyse. (Virchows Arch. Bd. 209 1912.)

30. Tamburini, Beitrag zur Pathogenese der Akromegalie. (Zentralblatt für Nervenheilkunde u. Psychiatrie 1894.)
31. Tandler u. Gross, Untersuchungen an Skopzen. (Wien. klin. Rundschau 1908.)
32. Vogel, Das Pigment des Hinterlappens der menschl. Hypophyse. (Frankf. Zeitschr. Bd. 11 1912.)

Lebenslauf.

Ich, Hans Rosenthal, wurde am 19. September 1887 zu Berlin als Sohn des prakt. Arztes Dr. Benni Rosenthal geboren. Ich besuchte das Sophien-Gymnasium zu Berlin, das ich Ostern 1906 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich widmete mich sodann dem Studium der Medizin in München, Heidelberg und Berlin. Hier bestand ich die ärztliche Vorprüfung Oktober 1909 und die ärztliche Staatsprüfung am 5. März 1912.

Mein praktisches Jahr absolvierte ich zunächst am pathol. Institut des Auguste-Viktoria-Krankenhauses zu Schöneberg vom 1. April bis 1. Dezember 1912, sodann auf der stationären Abteilung der Königl. Universitäts-Poliklinik zu Berlin vom Dezember bis April.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 8. April 1913.